

Patent Abstracts of Japan

cited in the European Search  
Report of EP04 74 05/14.1  
Your Ref.: 081443

PUBLICATION NUMBER : 62039526  
PUBLICATION DATE : 20-02-87

APPLICATION DATE : 13-08-85  
APPLICATION NUMBER : 60178188

APPLICANT : YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD;

INVENTOR : TAKEUCHI FUSHIYA;

INT.CL. : A61K 31/44 // C07D213/57

TITLE : ANTIARRHYTHMIC AGENT

ABSTRACT : PURPOSE: To provide an antiarrhythmic agent containing d-disopyramide or its acid addition salt as an active component and free from the side effect of hypoglycemia.

CONSTITUTION: The objective antiarrhythmic agent contains d-disopyramide or its acid addition salt as an active component. The d-isomer of disopyramide has extremely low hypoglycemic activity compared with the l-isomer and has comparable cardiotropic activity. Accordingly, an antiarrhythmic agent which does not induce hypoglycemia can be produced by using the d-isomer free from the hypoglycemic side effect as the sole active component. The d-disopyramide used as the active component can be produced by crystallizing disopyramide from 1:10 mixture of methanol and acetone in the form of the salt with d- or l-tartaric acid. The optically resolved d-disopyramide can be used in the form of an acid addition salt with an inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, etc., or an organic acid such as citric acid.

COPYRIGHT: (C)1987,JPO&Japio

④日本国特許庁 (JP)

④特許出願公開

④公開特許公報 (A) 昭62-39526

④Int.Cl.\*

A 61 K 31/44  
// C 07 D 213/57

識別記号

ABQ

厅内整理番号

7138-4C

④公開 昭和62年(1987)2月20日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

④発明の名称 抗不整脈薬

④特 願 昭60-178188

④出 願 昭60(1985)8月13日

④発明者 竹内 節弥 東京都品川区西大井4-11-28

④出願人 吉富製薬株式会社 大阪市東区平野町3丁目35番地

④代理人 弁理士 高宮城 勝

明細書

1. 発明の名称

抗不整脈薬

2. 特許請求の範囲

4-ジソビラミドまたはその医薬上許容しうる酸付加塩を有効成分とする抗不整脈を忍耐しない抗不整脈薬。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は医療、特に抗不整脈薬に関する。

(従来の技術)

抗不整脈薬として、既存のキニジン、プロカイントラミド、アジマリンなどとは異なる選択性としてジソビラミド(化学名: 4-(ジイソプロピルアミノ)-2-フェニル-2-(2-ビリジル)ブチラミド)が知られている。この薬剤は、ウツバイン、カテコールアミン、アコニチンまたは電気刺激によって起した実験的不整脈に対して抑制効果を示し、また予防的効果をも有する。また、イヌの実験的心臓梗塞の後に起る不整脈に対して

も抑制効果をもち、臨床的には心筋梗塞と利後作用時間は延長するといわれている。

(発現が解決しようとする問題点)

ジソビラミドまたはそのジン酸塩は抗不整脈として臨床適用されているが、最近しばしば血栓塞栓症の副作用が引き起こされることが報告されている(Goldberg, I. J.ら, *Am. J. Med.*, 第63巻, 463-466 ページ, 1980年)。しかし、ジソビラミドの血栓塞栓症に対する影響についての立場的検討はこれまで甚ずしも十分なされて来ているとは言えない。ジソビラミドの血栓塞栓症の作用機序に關し、インシュリン依存性、インシュリン非依存性あるいは機序不明であるとするなど、その作用機序は未だ一致を見ておらず、したがって、複雑な血栓塞栓症に対するジソビラミドの作用機序の多様性をうかがわせると同時に、臨床事故に連結する危険性を含むこの副作用に対し適切な処置法も見出しえないので現状である。

(問題を解決するための手段)

本発明者は、前記問題点について解決すべくジ

特開昭62-39526(2)

ソビラミドの血栓下作用に関して、まず実験的検討を加えたところ、この薬物が山ランゲルヘンス血栓に対する恩根刺珠によるインシュリン分認促進およびのインシュリン分泌に抑制的に作用するターアドレナリン作用システムの活性の上昇、という二様の作用機転を有することを風い出した。さらに、この二様の作用機転につき、既往検討した結果、ジソビラミドのオーリー体がオーリー体に比して頭者に血栓下作用が高く、また本薬の内心臓作用には意がないことを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明はオージソビラミドまたはその医薬上許容しうる酸性加剤を有効成分とする低血栓を想起しない抗不整脈薬に関する。

本発明に用いられるオージソビラミドまたはオーリー体、Barke, T. E. & (J. Med. Chem. 第23巻, 1944-1945ページ、1980年) の方法、すなわち、ジソビラミドをオーリーまたはオーリー酒石酸との底の面でメタノール:アセトン(1:10)から精晶化することによって得られる。

また上記方法によって光学分割されたオージソビラミドは胆酸、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸などの弱酸性やクエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、マロン酸、ナリチル酸などの有機酸との医薬上許容しうる酸性加剤の形で用いることもできる。

（作用および発明の點歴）

本発明にて用いられるオージソビラミドまたはその医薬上許容しうる酸性加剤はオージソビラミドと比較した下記実験例から明らかのように、内心臓作用においては差は認められないが、その血栓下作用は極めて高い。従って、血栓下作用など副作用を有しないオーリー体のみを適用することによって低血栓を想起しない抗不整脈薬を創製することができる。

（実験例）

実験例1：ラット血栓下に対する影響

Dorsey系活性ラット(体重250-300g、1群10匹)を用い、オーリーとオージソビラミド酒石酸塩の血栓値に対する影響を検討した。血

栓下試験は後退-竹内法(竹内部穿刺、皮膚剥離面)、"医薬品研究法" (宮本高男編)、354-361ページ、朝倉書店、東京、1958年)に準じて行い、各化合物を30、100、300mg/kg灌胃投与後、0.5、1、2、3、4、5時間目に採血して、血栓値を定量する。血栓値の定量はグルコース・オキシダーゼ法(Buchinger Blutscher Test法)によって測定した。その結果を第1-2表に示す。

表中、\*はp(有効水準) < 0.05、\*\*はp < 0.01を示し、表中グルコース濃度の各数字は平均値±標準誤差を示す。

(以下余白)

第1図：ロージソビラモド候による血中グルコース濃度

投与量 (=g/ ml/kg)	血中グルコース濃度 (mg/100 ml)					
	投与後 (時間)					
	0.5	1	2	3	4	5
0 (生理食塩水)	113.0 ± 4.0	109.0 ± 1.0	115.5 ± 7.5	109.0 ± 8.0	118.5 ± 3.5	106.5 ± 9.5
30	112.0 ± 10.0	113.0 ± 5.5	96.0 ± 1.0 **	96.0 ± 1.0	106.5 ± 0.5 **	105.5 ± 11.5
100	135.0 ± 2.0	107.0 ± 3.0	92.5 ± 7.5 *	85.0 ± 8.0 *	89.5 ± 1.5 **	98.0 ± 9.0
300	116.5 ± 9.5	111.5 ± 11.5	85.0 ± 14.0 *	68.0 ± 6.0	84.0 ± 5.0 **	85.0 ± 15.0

表2表: マージンピラミド段子による集中グルコース値

被験者 ( $\mu g/g$ / $ml$ / $kg$ )	血中グルコース濃度 ( $\mu g\%$ )					
	投与後 (時間)					
	0.5	1	2	3	4	5
0 (生理食塩水)	99.5 ± 5.5	94.0 ± 8.0	94.5 ± 11.5	101.0 ± 3.0	98.5 ± 2.5	109.0 ± 7.0
30	105.5 ± 8.5	112.5 ± 12.5	83.5 ± 20.5	90.0 ± 18.0	92.5 ± 22.5	85.0 ± 17.0
100	92.0 ± 0	100.5 ± 8.5	79.0 ± 7.0	76.0 ± 3.0 **	73.5 ± 6.5 **	68.0 ± 2.0 **
300	105.5 ± 0.5	105.5 ± 11.5	85.5 ± 5.5 *	70.0 ± 8.0 **	57.0 ± 21.0	56.0 ± 13.0 **

また、車両駆動口操作後2時間経、5時間経に掛けて計算された車中グルコース値下率(%)を指標とし、30~300mg/lの用賀範囲におけるそれぞれの作用-用量曲線を第1図および第2図に示す。図1、2-1においては、作用-用量曲線は平行することが認められ、2-1と2-2の車中グルコース値下率50%で相互に比較すると、2時間経においては相対効力比( $P_r$ ) = 1.1.2、5時間経においては  $P_r$  = 1.1.8 であり、両計数とともに2-2の方が有意に高い値を示した。ただし、相対効力比( $P_r$ )はパラレル・ライン・アッセイ法により算出した。

実験例2：ラットの心電図および挿出心房図本を用いたd-，L-ジソビラミドの心拍数低下作用 (UDoorya基礎性ラット (体重250～300g、1群4匹) を用い、心電図に基づく心拍数の計測はペントバルビタール麻酔 (40mg/kg, 1.p.) 下で実施した。d-，L-ジソビラミド硝石試験それぞれを1, 3, 10, 30mg/kg投与後10秒から1分の心拍数の低下率を心電図に基づき計

算して求めた。その結果を圖3図に示す。心船頭の低下率は1~3.0%/ $m$  (l.v.) の用意範囲において既存因数を認める。1-体の力値を1とした場合の1-体は  $F = 0.81$  である。

心搏出右心房標本を用いた実験において、Dawson 系維性ラット（体重 250～300 g、1群（～8匹）を用い、エーテル麻酔下に心臓を摘出した。タイロード (Tyrode) 液中でリズムを続ける右心房を取斜状で左心室から分離し、3.7% のタイロード液を含むマグヌス (Magnum) 容内に右心房片をセットし、混合ガス (95% O<sub>2</sub>、5% CO<sub>2</sub>) 混合気下のもとに心搏リズムによる心房調節律 (atrial rate) を計測した。その結果を図 4 図に示す。

調査心房梗塞本を用いての既往では、各項目 50  
 - 600  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の調査回数において既往回数を認め  
 る。2 体の力量を 1 とした場合の 2 体は  $P =$   
 - 1.15 であった。

これらのことから、ラット心拍数および心房電位に対する抑制作用において、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  の

特開昭62-39526(4)

力低下有効の度は認められないことが理解できる。

また、Doerry<sup>6</sup>系雄性ラットにマージソピラミド硝石酸塩300mg/kgを経口投与したところ異常は見当らなかった。

以上の実験結果から、本発明のマージソピラミドまたはその医薬上許容しうる競合加剤が本発明を想起しない抗不整脈薬として有用であることが理解される。

本発明の化合物を医薬として用いる場合には、上記化合物を有効成分として含み、これに医薬上許容しうる担体、賦形剤、着色剤などを混合して、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、注射剤および飲用剤などの形で経口または非経口的に投与することができる。

投与量は患者の年齢、症状の重症度および投与経路などにより異なるが、経口の場合、通常成人1日あたり10～500mgであり、これを1回または数回に分けて投与することができる。

4. 図面の簡単な説明

第1図はマーカーおよびマージソピラミド経口投与

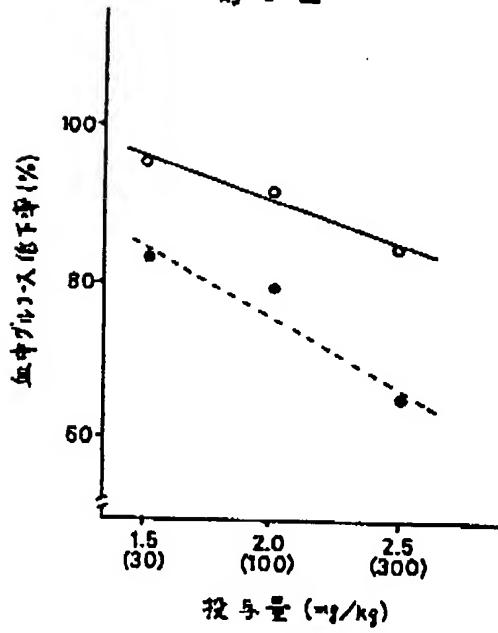
後2時間の血中グルコース低下率と投与量をグラフ化したものであり、第2図は投与後5時間の値を示したものである。

第3図は in vivoにおける麻酔下ラットの心拍数に対するマーカーおよびマージソピラミドの効果を示し、第4図は in vitroにおける摘出心房標本の心房調節能に対するマーカーおよびマージソピラミドの効果を示したものである。

また各図面中、○—○はマージソピラミド硝石酸塩を表わし、●—●はマージソピラミド硝石酸塩を表わす。

特許出願人 吉富製薬株式会社  
代理人 斎藤士 高宮健一

第1図



第2図

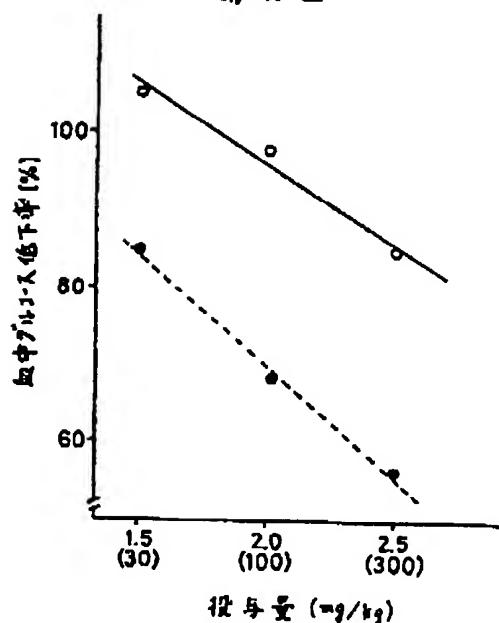
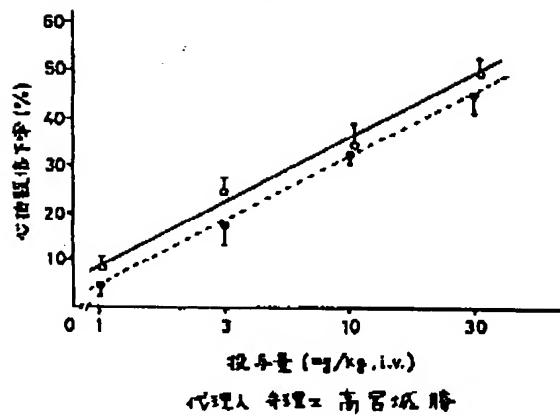
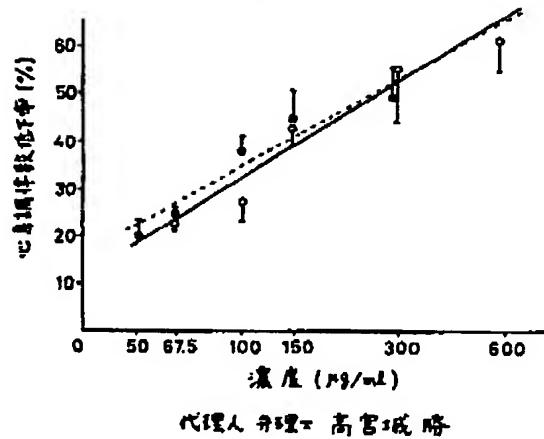


図3



代理人 村瀬工 高宮城 勝

図4



代理人 村瀬工 高宮城 勝